

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-145056

(43) 公開日 平成7年(1995)6月6日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/485 | AAH | 9454-4C | | |
| 9/52 | N | | | |
| 31/445 | | 9454-4C | | |
| 47/32 | D | | | |
| 47/38 | D | | | |

審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-150938

(22) 出願日 平成6年(1994)7月1日

(31) 優先権主張番号 08/086, 248

(32) 優先日 1993年7月1日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 592060891

ユーロセルティク ソシエテ アノニム
EUROCELTIQUE SOCIÉTÉ
ANONYME
ルクセンブルグ国, プールバード ド ラ
ペトリュス 122

(72) 発明者 リチャード サックラー

アメリカ合衆国, 06830 コネチカット州,
グリーンウィッチ, ウィンドローズ ウェイ 25

(74) 代理人 弁理士 吉村 悟 (外1名)

最終頁に続く

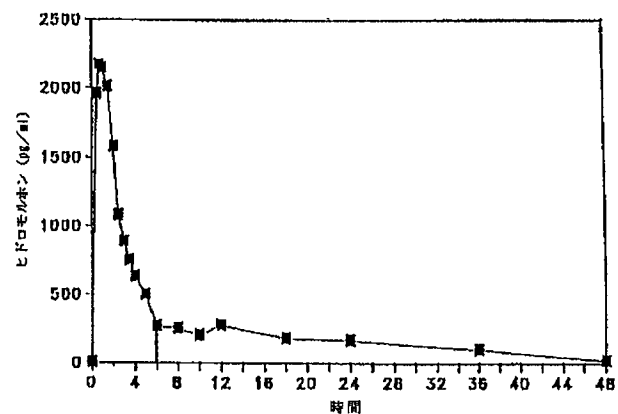
(54) 【発明の名称】 延長された放出抑制性を有するオピオイド製剤

(57) 【要約】

【目的】 固体の放出抑制型経口投与製剤に含まれる活性剤の放出速度を抑制し、しかも薬剤効果を維持しながら投与後の患者の苦痛を和らげる期間を延長させて投薬回数を減少させることにある。

【構成】 生体外での投薬製剤の溶解速度が、USPのパドル法で37℃において900mlの水性緩衝液により100rpmで測定した場合、1時間後に約12.5%～約42.5% (重量) の活性剤 (オピオイド鎮痛薬) を放出し、2時間後に約2.5%～約6.5% (重量) の活性剤を放出し、4時間後に約4.5%～約8.5% (重量) の活性剤を放出し、8時間後に約6.0% (重量) を超えるオピオイド鎮痛薬を放出し、生体外での放出速度は実質的にpHからは独立した関係にあり、生体内で得られる該活性試薬の最高血漿レベルが、投薬製剤投与後、約2～約8時間の間に起こるように選択される、約24時間の苦痛からの解放期間を延長する、治療的に有効量のオピオイド鎮痛薬又はその塩から成る固体放出抑制型経口投与

併用文]



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 固体の、放出抑制型経口投薬製剤であって、該投薬製剤が、鎮痛に有効な量のオピオイド鎮痛薬又はその塩から成り、放出抑制被覆又は放出抑制マトリックスで被覆されており、生体外での投薬製剤の溶解速度が、USP のパドル法で 37℃において 900ml の水性緩衝液（pH が 1.6 ～ 7.2 の間）により 100rpm で測定した場合、1 時間後に約 12.5% ～ 約 42.5%（重量）のオピオイドを放出し、2 時間後に約 25% ～ 約 65%（重量）のオピオイドを放出し、4 時間後に約 45% ～ 約 85%（重量）のオピオイドを放出し、8 時間後に 60%（重量）を超えるオピオイドを放出し、この生体外放出速度は実質的に pH からは独立しており、生体内で得られる該オピオイドの最高血漿レベルが投薬製剤投与後、約 2 ～ 約 8 時間の間に起こるように選択されることを特徴とする固体の放出抑制型経口投薬製剤。

【請求項 2】 該オピオイド鎮痛薬がヒドロモルホン、オキシコドン、モルヒネ、レボルファノール、メタドン、メペリジン、ヘロイン、ジヒドロコデイン、コデイン、ジヒドロモルヒネ、ブプレノルフィン、それらの塩、及びそれらの混合物から成る群より選択される請求項 1 記載の投薬製剤。

【請求項 3】 該投薬製剤が鎮痛に有効な量の、放出抑制塗布剤で被覆された、該オピオイド鎮痛薬又はその塩の球剤から成るものである請求項 1 記載の投薬製剤。

【請求項 4】 該球剤が、アルキルセルローズ、アクリル酸ポリマー、シェラック、ゼイン、水素化ヒマシ油、水素化植物性油及びこれらのいずれかの混合物から成る群より選択される薬学的に許容可能な疎水性物質で被覆されている請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の投薬製剤。

【請求項 5】 該疎水性物質が該球剤に対し、水性分散液として適用される請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の投薬製剤。

【請求項 6】 該オピオイド鎮痛薬が約 4mg ～ 約 64mg のヒドロモルホンから成る請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の投薬製剤。

【請求項 7】 該オピオイド鎮痛薬が約 15mg ～ 約 800mg のモルヒネから成る請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の投薬製剤。

【請求項 8】 該疎水性材料が、アルキルセルローズ、アクリル酸ポリマー、シェラック、ゼイン、水素化ヒマシ油、水素化植物性油及びこれらのいずれかの混合物から成る群より選択される請求項 7 記載の投薬製剤。

【請求項 9】 該オピオイド鎮痛薬が約 10mg ～ 約 400mg のオキシコドンから成る請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の投薬製剤。

【請求項 10】 該オピオイドの生体内での最高血漿レベルが投与後、約 4 ～ 約 6 時間の間に提供される請求項

【請求項 11】 該投薬製剤が、放出抑制マトリックスの形態である請求項 1 又は 2 に記載の投薬製剤。

【請求項 12】 固体の、放出抑制型経口投薬製剤であって、該投薬製剤が、鎮痛に有効な量のオピオイド鎮痛薬又はその塩から成り、放出抑制被覆又は放出抑制マトリックスで被覆されており、生体外での投薬製剤の溶解速度が、USP のパドル法で 37℃において 900ml の水性緩衝液（pH が 1.6 ～ 7.2 の間）により 100rpm で測定した場合、1 時間後に約 12.5% ～ 約 42.5%（重量）のオピオイドを放出し、2 時間後に約 25% ～ 約 65%（重量）のオピオイドを放出し、4 時間後に約 45% ～ 約 85%（重量）のオピオイドを放出し、8 時間後に 60%（重量）を超えるオピオイドを放出し、この生体外放出速度は実質的に pH からは独立しており、生体内で得られる該オピオイドの最高血漿レベルが投薬製剤投与後、約 2 ～ 約 8 時間の間に起こるように選択される製剤を調製することを特徴とする、約 24 時間の期間、ヒトの有効な疼痛管理を提供する方法。

【請求項 13】 更に該投薬製剤をヒトの患者に一日一回経口投与することを含んで成る請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】 該オピオイド鎮痛薬が、アルキルセルローズ、アクリル酸ポリマー、シェラック、ゼイン、水素化ヒマシ油、水素化植物性油及びこれらのいずれかの混合物から成る群より選択される請求項 12 記載の方法。

【請求項 15】 該製剤投与後、該オピオイド鎮痛薬の最高血漿レベルが約 4 ～ 約 6 時間の間に提供される請求項 12 記載の方法。

【請求項 16】 更に、経口投与用の該基質を、薬学的に許容可能なビーズの表面に該オピオイド鎮痛薬を塗布することにより調製し、該ビーズを薬学的に許容可能な疎水性物質で被覆し、一日に一回の投薬形態を提供するカプセル中に十分な量の被覆ビーズを入れることにより経口投与製剤を調製することを含んで成る請求項 12 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、疼痛の治療の際に使用される、固体の、放出抑制型（徐放性）経口投薬製剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする問題点】 全ての放出制御（徐放）製剤の意図は、速放性投薬製剤の投与後に通常得られるよりも、投与後の薬理学的作用を長い時間提供することにある。そのような長い期間の応答は、相当する短期間の活性を示す速放性の製剤には達成できない多くの治療的利点を提供する。従って、治療は患者が睡眠中であって中断されることを防止し、

者（例えば、手術後の患者、癌患者等）、又は起床する際、偏頭痛を経験している患者並びに睡眠が必須である衰弱した患者を治療する場合である。

【0003】従来の即効性薬剤の治療は、薬剤の血液中のレベルを有効な定常状態に維持するために、頻繁な間隔で注意深く投与しない限り、急速吸収により、また、化合物の全身系での排出及び代謝不活性化により、活性薬剤が血液中でピーク及び谷を生じ、それにより患者の継続治療に特別の問題を生ずる。長時間に亘って有効な活性薬製剤の更に一般的な利点は、患者の不注意による飲み忘れを避けられることにより、患者の服薬の励行が改善されることである。

【0004】オピオイド鎮痛薬の原型であると考えられる、モルヒネは、12時間の放出制御製剤（即ち、エムエス・コンチン(MS Contin)(商標)錠剤、プルデュ・フレデリック・カンパニー(Purdue Frederick Company)から市販されている）として製剤されている。

【0005】当業界では、オピオイドの放出抑制型組成物又はその塩は、適当なマトリックス中で調製することができることは、既に公知である。例えば、両者とも本発明の譲受人に譲渡されている、米国特許第4,844,909号（ゴールドイー等 (Goldie et al.)）及び第4,990,341号には、USPのパドル(Paddle)またはバスケット(Basket)法により100rpmで900mlの水溶性緩衝液（pHが1.6～7.2の間）中で37℃において測定した場合、投薬製剤の生体外（インビトロ in vitro）での溶解が、1時間後に12.5～42.5%（重量）のヒドロモルホンが放出され、2時間後に25～55%（重量）が放出され、4時間後に45～75%（重量）が放出され、そして6時間後に55～85%（重量）が放出され、生体外での放出速度がpH:1.6～7.2の間でpHの値から独立しており、生体内（インビボ; in vivo）で得られるヒドロモルホンの最高血漿レベルが投薬製剤投与後、2～4時間の間に起こるように選択される、ヒドロモルホン組成物が開示されている。これらのヒドロモルホン製剤により少なくとも12時間の苦痛からの開放が得られる。

【0006】業界においては、12時間よりも更に長い有効期間を提供する薬物製剤の開発が更なる到達点とされており、その結果、例えば、薬物を患者に一日一回だけ投与すればよいものが望まれている。

【0007】現在迄の処ではそのような有用な薬剤よりも、投与回数を減らすことが可能なオピオイド鎮痛薬の便利で信頼性がある投薬製剤が明らかに必要となっていた。現在最も有用なそのような経口オピオイド鎮痛薬製剤は、4～6時間毎に投与する必要がある、12時間の投与のより頻度が少ない製剤は2～3の中から選択されるだけである。1日1回の投与の製剤の明らかな利点

と投与の励行が増大することである。

【0008】今日まで、少ない頻度での投与が可能な経口オピオイド鎮痛薬の製剤は、（a）1日当たりの総投与量が同一量の、従来の速放性経口製剤が投与される同一の化学量の場合と比較して、逆の薬学反応のプロファイル及び／又は何らかの影響を有しているか、（b）所定の時間を超えることが要求されるより短い活性の経口オピオイド鎮痛薬製剤と比較して、鎮痛効果が長いことに何らかの相違なり意義があるのかどうかということについて合意がなされていない。数多くの適正で、よく制御された二重盲検、無作為、安全及び有効性の評価結果は、数多くのそのような研究の結果から証明されるように、オピオイドの副作用の共通するプロファイル、影響範囲及び強度及び共通する、長期的に活性な及び短期的に活性な経口オピオイドを1日当たりの等しい投与量を与えた時の鎮痛効果を比較している。

【0009】非オピオイド鎮痛薬のオピオイド薬剤との併用投与は、非オピオイド鎮痛薬による「オピオイドの節約」効果の証拠を示すが、オピオイドの必要量を減少させる、先に報告されているたった一つの方法は、患者の鎮痛制御（PCA）が、必要とされる時に投与する

（PRN）場合と比較して、オピオイド鎮痛薬の必要性が減少する状況においてなされており、共に非経口経路を経由している。それらの後者の状況においては、いずれの投与方法も固定された間隔ではなく、むしろ、PRNは、患者がPCAを利用して薬剤投与の第1次制御者となり、そして患者と、必要とされるタイミングを制御する他者が通常の仕様でのPRN投与をすることである。

【0010】

【発明の要旨】本発明の目的は、疼痛管理の有効性及び品質を実質的に改良するための方法及びオピオイド鎮痛製剤を提供することである。

【0011】本発明の他の目的は、疼痛管理の有効性及び品質を実質的に改良するための治療方法を提供することである。

【0012】本発明の更に他の目的は、従来公知の放出制御オピオイド製剤と比較して、効果の期間が実質的に増大し延長された放出制御オピオイド製剤を提供することである。

【0013】上記した目的及びその他は本発明により達成され、その固体放出抑制経口投与製剤は、該投薬製剤が、鎮痛に有効な量のオピオイド鎮痛薬又はその塩から成り、放出抑制被覆又は放出抑制マトリックスで被覆されており、生体外(in vitro)での投薬製剤の溶解速度が、USPのパドル法で37℃において900mlの水溶性緩衝液（pHが1.6～7.2の間）により100rpmで測定した場合、1時間後に約12.5%～約42.5%（重量）のオピオイドを放出し、2時間後に約25%～約55%

約 85% (重量) のオピオイドを放出し、8 時間後に 60% (重量) より多いオピオイドを放出し、この生体外放出速度は実質的に pH から独立しており、生体内 (in vivo) で得られる該オピオイドの最高血漿レベルが投薬製剤投与後、約 2 ～ 約 8 時間の間に起こるように選択されることを特徴とする製剤である。本発明の経口投与製剤は、約 24 時間の苦痛からの解放を提供し、それ故、一日に一回の割合で投与すればよい。

【0014】 上記したように、投与製剤は好ましくはオピオイド鎮痛薬を含む。好ましいオピオイドには、ヒドロモルホン、オキシコドン、モルヒネ、レボルファノール、メタドン、メペリジン、ヘロイン、ジヒドロコデイン、コデイン、ジヒドロモルヒネ、ブプレノルフィン、それらの塩、及びそれらの混合物、ミュー・アゴニスト (muagonist) / アンタゴニスト (antagonist) の混合物、ミュー・アゴニスト / アンタゴニストの結合物等のミュー・アゴニストオピオイド鎮痛薬が含まれる。

【0015】 USP のパドル又はバスケット法とは、例えば U. S. ファーマコペイア (U. S. Pharmacopeia) XXI (1990) に記載されているパドル及びバスケット法である。

【0016】 本願明細書において、「実質的に pH から独立」とは、ある時点において、例えば、pH = 1.6 において放出されたオピオイドの量と、他の pH、例えば、pH = 7.2 (USP のパドル又はバスケット法を用いて 100rpm で 900ml の水性緩衝液中で、生体外で測定した場合) で放出された量の相違が、10% (重量) 以下であることを意味する。放出された量は、全ての場合、少なくとも 3 回の実験の平均値である。

【0017】 本発明は、又、本発明の経口投与製剤を投与することから成る、ヒトの患者の苦痛を緩和し治療する方法に関する。

【0018】 本発明の放出制御型経口固体投与製剤は、これらの製剤はオピオイドの儉約になるという驚くべき結果を与える。第一に、本発明の放出制御型経口固体投与製剤は、従来の速放性生成物と比較して、鎮痛効果を変化させることなく、実質的に低い一日の投与量で投与することができる。第二に、同等の一日の投与量で、従来の速放性生成物と比較して、より大きい効果が本発明の放出制御型経口固体投与製剤を使用することにより得られる。

【0019】

【発明の好ましい実施態様】 本発明は、例えば、約 24 時間という時間的に延長された治療効果を有するオピオイド鎮痛薬の放出制御投与製剤が、投与後、約 2 ～ 約 8 時間の間に最大血漿レベル (即ち、T_{max}) を与え、そして好ましくは、投与後、約 4 ～ 約 6 時間に最大血漿レベルを与え、それにより投与後、12 時間を十分に超える。そして好ましいのは約 4 時間の疼痛からの開始を伴

る。

【0020】 更に又、本発明の投与製剤の場合には、治療水準は一般に、オピオイドを高血液濃度にした場合にしばしば伴って起こる吐き気、嘔吐、又は眠気等の同時に起こる副作用の強度及び／又は程度を非常に増大させることなく、実質的に達成される。本発明の投与製剤を使用することにより、薬物中毒の危険を減少することを示唆する証拠がある。

【0021】 オピオイド鎮痛薬を、例えば、pH : 1.6 ～ 7.2 の間の pH に対して関係することなく独立した速度で放出するという本発明組成物の更なる利点は、経口投与により「投与量の制動 (ダンピング)」を避けられるということである。

【0022】 先ず第一に、経口オピオイド鎮痛薬は、製剤されて一日一回の投与で鎮痛作用の増大された期間を与える。驚くべきことに、それらの製剤は、従来の速放性薬剤と同等の一日当たりの投与量で、逆の薬物反応による苦しみが殆ど起こることがなく、従来の経口医薬よりも少ない一日当たり投与量で、苦痛の制御を維持しながら投与できる。従って、本発明の 24 時間投与製剤は、「オピオイドの儉約」ができる。

【0023】 本発明の経口投与製剤は、例えば、カプセル中に顆粒、球体又は丸薬として、又は他の適当な固体製剤として存在しうる。特に好ましい態様において、経口投与製剤は、カプセル中に含まれる有効数の球状物から成る。

【0024】 一つの好ましい態様において、本発明の放出制御型オピオイド経口投薬製剤は、治療的に活性な成分として、ヒドロモルホンを含有し、そして好ましくは、約 4 ～ 約 64mg の塩酸ヒドロモルホンを含有する。一方、投与製剤は、当量量の他のヒドロモルホン塩又はヒドロモルホン塩基を含有していてもよい。オピオイド鎮痛薬がヒドロモルホン以外のものである場合の、他の好ましい実施態様において、投与製剤は、実質的に同等の治療効果を与える適当量を含有する。

【0025】 例えば、オピオイド鎮痛薬がモルヒネから成る場合、本発明の放出抑制型経口投与製剤は、約 15mg ～ 約 800mg のモルヒネを重量で含有する。

【0026】 一方、オピオイド鎮痛薬がオキシコドンから成る場合、本発明の放出抑制型経口投与製剤は、約 10mg ～ 約 400mg のオキシコドン含有する。

【0027】 ミュー・アゴニスト (mu-agonist) オピオイド鎮痛薬の投与量-応答の研究及び相対鎮痛分析の検討は、それらの投与量-応答関係の平衡関係からの重大な偏差を示してはいない。これは、患者の、あるミュー・アゴニストの鎮痛薬から他のものへ変える場合、前者の投薬量を考慮することなく、通常利用されている、相対的鎮痛強度因子及び投与比率を確立するために提供される。計日されている原理となっている。しかしながら

【0028】本発明の好ましい実施態様において、放出制御投与製剤は、放出制御被覆を塗布した活性成分を含有する球剤から成る。球剤という語は、薬学分野においてよく知られており、例えば、0.1mm ～2.5mm の間の、特に0.5mm ～2mmの間の直径を有する球状粒剤を意味する。

【0029】球剤は、好ましくは、水性媒体中でオピオイド（又はその塩）の放出を制御された速度で許容する物質のフィルムで被覆されている。このフィルム被覆物は、他の記載されている性質と共に、上記に概略記載した生体外（イン ビトロ）での放出速度（1時間後の放出が12.5%～42.5%（重量）である等）を達成するように選択される。本発明の被覆製剤は、平滑で精密な、強靱で連続したフィルムを製造することが可能で、毒性がなく、不活性でそして粘着性がない、顔料及び他の塗装添加剤を持ちこたえることが可能なものである。

【0030】一つの好ましい実施態様において、本発明は、エチルセルローズ等のアルキルセルローズ、アクリル酸ポリマー、シェラック、ゼイン、水素化ヒマシ油又は水素化植物性油等の疎水性ワックス様生成物及びこれらの混合物から選択された疎水性(hydrophobic) 物質で被覆されたオピオイドから成る基質の固体放出制御型の投与製剤に関する。

【0031】更に好ましい実施態様において、被覆物は疎水性ポリマーの水性分散液から誘導される。オピオイド（例えば、錠剤のコア又は不活性な薬学的ビーズ又は球剤）を含有する被覆基質は、次いで、基質が安定な溶解を与える最終点に到達するまで保存する。保存の終点は、保存直後の投与製剤の溶解図（曲線）と、促進された貯蔵条件、例えば、40℃の温度及び75%の相対湿度で少なくとも1か月、に曝した投与製剤の溶解図（曲線）とを比較することにより決定される。これらの製剤は、ここに参照として導入される本譲受人の係属中の米国特許出願第07/814,111号及び第07/826,084号に詳細に記載されている。

【0032】本発明において被覆物として使用される疎水性ポリマーの水性分散液は、所望の放出制御された治療用活性剤を得るために、錠剤、球体（又はビーズ）、微小球、種子、ペレット、イオン交換樹脂ビーズ、及び他の多様な微粒子と結びついて使用される。本発明により調製した顆粒、球剤、又はペレット等は、カプセル中に、或いは他の適当な投与製剤として存在しうる。

【0033】放出制御製剤を得るために、治療用活性剤から成る基質は充分な量の水性分散液、例えば、エチルセルローズ又はアクリル酸ポリマーで被覆して、約2～約25%の付着重量レベルを得る。ここで被覆量は、治療用活性剤の物理的性質及び所望の放出速度、水性分散液中への可塑剤の添加及びその導入方法等に応じて、少な

のために使用される好ましい疎水性ポリマーの一種であるが、当業者は、他のアルキルセルローズ性ポリマーを含む他のセルローズ性ポリマーの方を評価するかもしれないし、本発明の疎水性ポリマー被覆剤に含まれるエチルセルローズの一部又は全部が置換されていてもよい。

【0035】本発明の他の好ましい実施態様において、放出制御型被覆剤から成る疎水性ポリマーは薬学的に許容可能なアクリル酸ポリマーであり、これに限定されないが、アクリル酸及びメタクリル酸の共重合体、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、メタクリル酸メチル、共重合体、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸アミノアルキル共重合体、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸）（無水物）、メタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸エステル、メタクリル酸メチル共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸メチル）共重合体、ポリアクリルアミド、メタクリル酸アミノアルキル共重合体、ポリ（無水メタクリル酸）及びメタクリル酸グリシジル共重合体等が挙げられる。

【0036】ある好ましい実施態様において、アクリル系ポリマーは一若しくはそれ以上のアンモニオ(ammonio)メタクリル酸エステル共重合体から成る。アンモニオメタクリル酸エステル共重合体は当業界において公知であり、NF XVII に記載されており、第4級アンモニウム基を少量含有するアクリル酸及びメタクリル酸エステルを十分に重合した共重合体である。

【0037】所望の溶解図（曲線）を得るために、異なるモル比の第4級アンモニウム基のような物理的性質を異ならしめる、2種若しくはそれ以上のアンモニオメタクリル酸エステル共重合体を、中性の（メタ meth）アクリル酸エステルに導入することが必要とされてもよい。

【0038】被覆が疎水性ポリマーの水性分散液から成る被覆である場合の本発明の実施態様は、疎水性ポリマーの水性分散液に有効量の可塑剤を添加するとフィルムの物理的性質が更に改良される。例えば、エチルセルローズは相対的に高いガラス転移温度を有しており、通常の塗装条件のもとでは可撓性の柔軟なフィルムを形成しないので、エチルセルローズをその塗装材料としての使用前に可塑化する必要がある。一般に、塗装溶液中に添加される可塑剤の量は、フィルム形成剤の濃度に基づくが、例えば、最も一般的には、フィルム形成剤の約1～約50重量%である。しかしながら、可塑剤の濃度は、特定の被覆溶液及び適用方法の性質深い実験に基づいて

【0039】エチルセルローズに対する適当な可塑剤の例としては、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、及びトリアセチン等の水溶性可塑剤が挙げられるが、他の水不溶性可塑剤（例えば、アセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、ヒマシ油等）を使用することも可能である。クエン酸トリエチルは、本発明のエチルセルローズの水性分散液に対する特に好ましい可塑剤である。

【0040】本発明のアクリル系重合体の適当な可塑剤の例としては、限定されないが、例えばクエン酸トリエチルNF XVI、クエン酸トリブチル等のクエン酸エステル、フタル酸ジブチル、及び1, 2-プロピレングリコールが挙げられる。例えば、オイドラギット(Eudragit, 登録商標) RL/RS ラッカー溶液のようなアクリル系フィルムから形成されるフィルムの可撓性を強化するのに適当なことが証明されている他の可塑剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタル酸ジエチル、ヒマシ油、及びトリアセチンが挙げられる。クエン酸トリエチルは、本発明のエチルセルローズの水性分散液に対する特に好ましい可塑剤である。

【0041】少量のタルクを添加することにより、処理中に水性分散液が固着する傾向を減少させ、それ自体、つや出し剤として機能する。

【0042】エチルセルローズの水性分散液の市販品の一つがアクアコート(Aquacoat、登録商標、エフ・エム・シー・コーポレーション、フィラデルフィア、ペンシルヴァニア、米国)である。アクアコートは、エチルセルローズを水-不混和性有機溶媒に溶解し、次いでこれを、界面活性剤及び安定剤の存在下に水に乳化して製造される。均一化してサブミクロンの液滴を生成した後、有機溶媒を減圧下で留去して擬似ラテックスを形成する。可塑剤は製造工程中に擬似ラテックス中には導入しない。従って、これを塗布液として使用するに先立って、アクアコートを使用前に適当な可塑剤と充分に混合することが必要である。

【0043】エチルセルローズの他の水性分散液として、シュアリース(Surelease、登録商標、カラーコン・インコーポレーテッド、ウエストポイント、ペンシルヴァニア、米国)が市販品として有用である。この製品は、製造工程中に分散液に可塑剤を導入して製造される。ポリマー、可塑剤(セバシン酸ジブチル)、及び安定剤(オレイン酸)の熱溶融物が均一な混合物として調製され、次いで、アルカリ溶液で希釈されて、直接基質に適用し得る水性分散液として得られる。

【0044】一つの好ましい実施態様において、アクリル系塗布液は水性分散液の形態で使用されるアクリル樹脂ラッカーであり、それは、例えば、ローム・ファーマ(Rohm Pharma) からオイドラギット(Eudragit)の商品名で市販されている。更に好ましい実施態様において、ア

ト(Eudragit、商品名) RL30D及びオイドラギットRS30D(同)の商品名でそれぞれ市販されている、二種類のアクリル樹脂ラッカーの混合物から成る。オイドラギットRL30D及びオイドラギットRS30Dは、少量の4級アンモニウム基を含むアクリル及びメタクリル酸エステルの共重合体であり、アンモニウム基の残りの中性(メタ)アクリル酸エステルに対するモル比がオイドラギットRL30Dの場合は1:20であり、オイドラギットRS30Dの場合は1:40である。平均分子量は約150,000である。RL(高透過性)及びRS(低透過性)のコード表示はそれらの試薬の透過性能を示す。オイドラギットRL/RS混合物は、水及び消化液に不溶である。しかしながら、同じものから製造した塗布液は、水性溶液及び消化液の中で膨潤し、透過し得るものである。

【0045】本発明のオイドラギットRL/RS分散液は、所望の溶解図(曲線)を有する放出抑制型製剤を究極的に得るために、如何なる所望の比率でも混合することができる。所望の放出制御型製剤は、例えば、オイドラギットRL100%、オイドラギットRL50%及びオイドラギットRS50%、及びオイドラギットRL10%及びオイドラギットRS90%から誘導される遅延塗布液から得られる。もちろん、当業者は、例えば、オイドラギットL(商品名)等の他のアクリルポリマーも使用できるということを認識しているであろう。

【0046】異なるアクリル樹脂ラッカーの相対量を変えることにより、溶解図(曲線)を修正することに加えて、究極の生成物の溶解図(曲線)を、例えば、遅延塗布剤の厚さを増加したり減らしたりして修正してもよい。

【0047】疎水性ポリマーの水性分散液を、ヌ-パレイル(Nu-pareil) 18/20 ビーズのような不活性薬学用ビーズの塗布に使用した場合、得られる複数の安定化固体放出制御ビーズは、その後、摂取され、胃液に接触した場合、有効量の放出制御薬剤を与えるのに充分な量をゼラチンカプセルに入れる。

【0048】本発明の安定化された放出制御型製剤は、例えば、摂取され、胃液に曝され、次いで、腸液に曝された場合、治療的に活性な成分をゆっくりと放出する。本発明の製剤の放出制御図(曲線)は、例えば、疎水性ポリマーの水性分散液で塗布する量を変更することにより、可塑剤を疎水性ポリマーの水性分散液に添加する方法を変更することにより、疎水性ポリマーに対する可塑剤の添加量を変更することにより、付加的成分又は賦形剤を添加することにより、製造方法を変更することによる等の方法で変更することができる。

【0049】治療的に活性な成分で被覆された球剤又はビーズは、例えば、治療的に活性な成分を水に溶解し、例えば、カルボマー(Carbomer)、インサートを用いてマ

することにより調製できる。所望により、ビーズの被覆に先立って、ヒドロモルホンのビーズへの結合を助けるために、及び／又は溶液を着色するため等を目的として付加的成分を添加してもよい。例えば、着色剤を含む又は含まない、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ（HPMC）等を含む生成物を、溶液に添加してもよく、そして、溶液はビーズにそれを適用する前に（例えば、約 1 時間の間）混合される。この実施例のビーズにおいて、得られた被覆基質は、次いで、所望により治療活性成分を疎水性放出制御被覆から分離するために、防護剤でその上を被覆してもよい。適当な防護剤の例としては、ヒドロキシメチルセルローズから成るものが挙げられる。しかしながら、公知のいかなる膜形成剤をも使用することができる。防護剤は最終生成物の溶解速度に影響しないものが好ましい。

【0050】ヒドロモルホンの HPMC で（所望により）防護したビーズは、次いで、疎水性ポリマーの水性分散液で被覆される。疎水性ポリマーの水性分散液は、好ましくは、更に、例えば、有効量のクエン酸トリエチル等の可塑剤を含む。アクアコート（Aquacoat、商品名）又はシュアリース（Surelease、商品名）等の、エチルセルローズを予め配合した水性分散液を使用してもよい。シュアリースを使用した場合には、可塑剤を別途添加する必要はない。或いは、オイドラギット（Eudragit、商品名）のようなアクリル系ポリマーを予め配合した水性分散液を使用することも可能である。

【0051】本発明の塗布溶液は、膜形成剤、可塑剤及び溶媒系（即ち、水）に加えて、優雅さ及び生成物の区別のために、着色剤を含むことが好ましい。一方、治療活性成分の溶液を着色してもよく、或いは疎水性ポリマーの水性分散液に加えて着色してもよい。例えば、アルコール又はプロピレングリコールをベースとした着色分散液、磨砕したアルミニウムレーキ及び酸化チタン等の不透明剤を使用し、水溶性ポリマー溶液に剪断して着色し、次いで低剪断で可塑化アクアコートに添加することにより、アクアコートを着色してもよい。或いは、着色できる如何なる適当な方法をも本発明の製剤に使用することができる。アクリル系ポリマーの水性分散液を使用した場合の製剤を着色する適当な成分としては、二酸化チタン及び酸化鉄顔料等の着色顔料が挙げられる。顔料を導入すると、しかしながら、被覆物の遅延効果を増大する。

【0052】疎水性ポリマーの可塑化水性分散液は、治療活性剤から成る基質上に、当業界において知られている適当なスプレー装置を用いて塗布される。好ましい方法として、ウルスター（Wurster）流動床システムが使用され、それは、下方から注入される空気の噴流が、アクリル系ポリマー塗布液を噴霧しながら、コアとする物質を被覆する。

性剤の予め定められた放出制御が得られるように、治療活性剤の物理的性質、可塑剤の導入方法等を考慮して、好ましくは、疎水性ポリマーの水性分散液の充分な量が使用される。疎水性ポリマーで塗布した後に、オパドライ（Opadry、商品名）のような膜形成剤の上塗り剤がビーズに任意に適用される。この上塗りは、たとえ少しでも、ビーズの凝集を実質的に減少させるために塗布される。

【0053】次に、被覆したビーズは、治療活性剤の安定化された放出速度を得るために、硬化される。

【0054】今日まで、疎水性ポリマーの水性分散液を使用した安定な放出制御型薬学製剤を調製する試みは、安定性の問題のために不成功であった。特に、数時間またはそれ以上活性な薬剤の所望の放出図（曲線）を得るために、水性高分子分散液を用いてそれら薬学製剤を塗布した場合、業界においては、溶解放出曲線は熟成により変化することが知られている。

【0055】この問題は、本発明の、エチルセルローズの水性分散液を放出制御被覆剤として使用した場合、硬化工程を、被覆した基質を塗布溶液（即ち、エチルセルローズ）のガラス転移温度よりも高い温度で、そして約 60%～約 100%の相対湿度で、硬化の終点に到達するまで処理する実施態様により克服される。

【0056】本発明の好ましい実施態様において、エチルセルローズの水性分散液から誘導される安定化生成物は、塗布した基質を必要とされる一定時間、オープンにおいて昇温された温度／湿度レベルで硬化することにより得られ、特別の製剤についての温度、湿度及び時間についての最適の値は実験により決定される。本発明のある実施態様において、エチルセルローズの水性分散液で被覆した安定化生成物は、約 60℃の温度で、約 60%～約 100%の相対湿度で約 48～約 72 時間の期間、オープンでの硬化を行うことにより得ることができる。これは、以下に記載した実施例の、ヒドロモルホンビーズの場合である。しかしながら、必要とされる硬化条件は幾分変更してもよく、そして実際、特定の製剤に応じて、安定化された生成物を得るためには、上記した温度、湿度及び時間の範囲よりも広いであろうことを当業者は認識しているであろう。

【0057】伝統的には、オイドラギット被覆製剤についての上記硬化は、流動床により塗布後、45℃で 2 時間の条件で行われる。そのような標準硬化はロームファーマ（Roehm pharma）により推奨される。何故なら、それは固体の 20%の水準でクエン酸トリエチルで可塑化されたオイドラギット RS30D のガラス転移温度（T_g）よりも高いからである。このことは、硬化が、本発明の実施例に記載されて証明されているように、貯蔵による製剤の溶解図（曲線）を安定化させていないことを示している。

が、オイドラギット等のアクリル系ポリマーの水性分散液から成る疎水性ポリマーであり、安定化された生成物が、塗布剤のT_gよりも高い温度でオープンでの硬化を行い、高い温度及び／又は湿度の貯蔵条件に曝された際に、実質的に影響されない溶解図を与える被覆剤の終点に到達するまで、硬化を続けることにより得られる、本発明の実施態様において達成される。一般に、硬化時間は、例えば、約24時間又はそれ以上であり、そして、硬化温度は、例えば、約45℃である。安定化された最終生成物を得るために、被覆基質を硬化工程の間、雰囲気条件を超える湿度レベルで処理することは必要ではないということが更に発見された。

【0059】アクリル被覆物に関する本発明の好ましい実施態様において、安定化された生成物は、被覆された基質を、可塑化されたアクリル系ポリマーのT_gを超える温度で、所定時間、オープン硬化することにより得られるが、特別の製剤についての最適の温度及び時間の値は実験的に決定される。本発明のある実施態様において、安定化された生成物は、オープン硬化を約45℃の温度で約24～約48時間の期間行うことにより得ることができる。本発明の放出制御被覆物で被覆されたある生成物は、24時間よりも長い、例えば、約24～約48時間、或いは60時間又はそれ以上の、硬化時間を必要とする場合もあることが予期される。

【0060】本発明の放出制御型製剤からの治療活性剤の放出は、一若しくはそれ以上の放出調節剤を添加することにより、又は被覆において一若しくはそれ以上の通路を設けることにより、更に影響を受け所望の速度に調製することができる。疎水性ポリマーの水溶性材料に対する比率は、他の因子の中で、要求される放出速度及び選択された材料の溶解特性により決定される。

【0061】孔形成剤として機能する放出調節剤は有機又は無機でもよく、使用環境において、溶解され、抽出され、被覆から過剰される材料が含まれる。孔形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ等の一若しくはそれ以上の親水性ポリマーから成っていてもよい。

【0062】本発明の放出制御被覆には、また、澱粉及びゴム等の浸食促進剤を含むことが可能である。

【0063】本発明の放出制御被覆には、ポリマー鎖においてカーボネート基が繰り返し存在する、カルボン酸の直鎖ポリエステルから成るポリカーボネート等のような、使用環境下において微小孔薄膜を形成するのに有用な材料を含むことが可能である。

【0064】放出調節剤は、半透過性ポリマーから成っていてもよい。

【0065】ある好ましい実施態様において、放出調節剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、乳糖、金属ステアリン酸塩、及びそれらいずれかの混合物から選

通路、オリフィス等から成る放出手段を備えていてもよい。通路は米国特許第3,845,770号、同第3,916,889号、同第4,063,064号、及び同第4,088,864号（これら全ては参照としてここに導入される）に開示されている方法により形成することができる。通路は、丸、三角、四角、楕円、不規則等の如何なる形状を有していてもよい。

【0067】他の実施態様において、本発明は、要求される狭い範囲のオピオイドの生体外での溶解速度を与え、オピオイドをpH値とは関係せずに独立して放出する、放出制御マトリックスを（放出制御被覆に加えて、又はその代わりに）利用してもよい。放出制御マトリックスに含まれる適当な材料には、（a）ゴム、セルローズエーテル、アクリル系樹脂及び蛋白質誘導物質等の、親水性ポリマー。それらのポリマーの中で、セルローズエーテル、特にヒドロキシアルキルセルローズ及びカルボキシアルキルセルローズが好ましい。経口投薬製剤は、1%～80%（重量）の少なくとも1種の親水性又は疎水性ポリマーを含有していてもよい。（b）脂肪酸、脂肪酸アルコール、脂肪酸のグリセリルエーテル、無機及び植物油およびワックス等の、消化しやすい、長鎖（C₈～C₅₀、特にC₁₂～C₄₀）状の置換若しくは非置換炭化水素。25°～90℃の間の融点を有する炭化水素が好ましい。それらの長鎖炭化水素材料の中で、脂肪酸（脂肪族）アルコールが好ましい。経口投薬製剤は、60%（重量）までの少なくとも1種の消化しやすい長鎖炭化水素を含有していてもよい。（c）ポリアルキレングリコール。経口投薬製剤は、60%（重量）までの少なくとも1種のポリアルキレングリコールを含有していてもよい。

【0068】一つの特に適当なマトリックスは、少なくとも1種の水溶性ヒドロキシアルキルセルローズ、少なくとも1種のC₁₂～C₃₆、好ましくはC₁₁～C₂₂の脂肪族アルコール及び、所望により、少なくとも1種のポリアルキレングリコールから成る。少なくとも1種のヒドロキシアルキルセルローズは、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、及び特にヒドロキシアリルセルローズ等のヒドロキシ（C₁～C₆）アルキルセルローズから成る。本発明の経口投薬製剤における少なくとも1種のヒドロキシアルキルセルローズの量は、とりわけ、要求されるオピオイドの放出の正確な速度により決定される。少なくとも1種の脂肪族アルコールは、例えば、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール又はステアリルアルコールであってもよい。しかしながら、本発明の経口投薬製剤の特に好ましい実施態様においては、少なくとも1種の脂肪族アルコールはセチルアルコール又はセトステアリルアルコールである。本発明の経口投薬製剤における少

定される。それは、経口投薬製剤中に少なくとも1種のポリアルキレングリコールが存在するか不存在であるかにも依存する。少なくとも1種のポリアルキレングリコールが存在しない場合には、経口投薬製剤は、好ましくは20%～50%（重量）の少なくとも1種の脂肪族アルコールを含有する。経口投薬製剤中に少なくとも1種のポリアルキレングリコールが存在する場合には、少なくとも1種の脂肪族アルコールと少なくとも1種のポリアルキレングリコールの総量が、投与製剤総量に対し、20%～50%（重量）であることが好ましい。

【0069】一つの実施態様において、例えば、少なくとも1種のヒドロキシアルキルセルローズ又はアクリル系樹脂と少なくとも1種の脂肪族アルコール／ポリアルキレングリコールの比は、かなりの度合いにおいて、製剤からのオピオイドの放出速度を決定する。少なくとも1種のヒドロキシアルキルセルローズの少なくとも1種の脂肪族アルコール／ポリアルキレングリコールの比が、1:2～1:4であることが好ましく、1:3～1:4の範囲の比が特に好ましい。

【0070】少なくとも1種のポリアルキレングリコールは、例えば、ポリプロピレングリコール又は、好ましくは、ポリエチレングリコールである。少なくとも1種のポリアルキレングリコールの数平均分子量は、1,000～15,000であることが好ましく、特に、1,500～12,000である。

【0071】他の適当な放出制御マトリックスは、アルキルセルローズ（特にエチルセルローズ）、 C_{12} ～ C_{36} の脂肪族アルコール及び、所望によりポリアルキレングリコールから成るものである。

【0072】上記の成分に加えて、放出制御マトリックスは、適当な量の他の物質、例えば、薬学の分野で一般的である、希釈剤、潤滑剤、結合剤、造粒助剤、着色剤、香味剤及び滑剤等を含有していてもよい。

【0073】本発明による固体の放出制御された経口投与製剤の調製を容易にするために、本発明の更なる側面において、本発明の固体放出制御型経口投与製剤の調製のための製法は、放出制御マトリックスにオピオイド又はその塩を導入することから成る。マトリックスへの導入は、（a）少なくとも1種の水溶性ヒドロキシセルローズ及びオピオイド又はオピオイド塩から成る粒状物を形成し、（b）粒状物を含むヒドロキシアルキルセルローズを、少なくとも1種の C_{12} ～ C_{36} の脂肪族アルコールと混合し、そして（c）所望により、粒状物を圧縮し成形することにより行うことができる。好ましくは、粒状物は、ヒドロキシアルキルセルローズ／オピオイドを水で湿式粒状化することにより形成される。この工程の特に好ましい実施態様において、湿式粒状化工程において添加する水の量は、オピオイドの乾燥重量に対し、好ましくは15～50倍であり、特に好ましくは175～250倍である。

【0074】更に他の代わりの実施態様において、球状化剤は、活性成分と共に、球状化して球剤を形成する。微結晶質セルローズが好ましい。適当な微結晶質セルローズには、例えば、アビセル(Avicel) PH101（商品名、エフ・エム・シー・コーポレーション製）として市販されている材料がある。そのような実施態様において、活性成分及び球状化剤に加えて、球剤は結合剤を含有していてもよい。低粘度で水溶性のポリマーのような適当な結合剤は、薬学の技術の当業者に公知であろう。しかしながら、ヒドロキシプロピルセルローズのような水溶性ヒドロキシ低級アルキルセルローズが好ましい。更に（又は、一方）、球剤は水不溶性のポリマー、特にメタクリル酸－アクリル酸エチル共重合体等のアクリル系ポリマー、アクリル系コポリマー、又はエチルセルローズが含まれる。そのような実施態様において、放出制御被覆には、通常、（a）ワックス単独又は脂肪酸アルコールとの混合物、又は（b）シェラック又はゼイン等の水不溶性材料が含まれる。

【0075】

【好ましい実施態様の詳細な説明】以下の実施例は、本発明の様々な側面を記載する。それらは、いかなる様式においても、本発明の請求の範囲を限定するものではない。

【0076】実施例1

放出制御ヒドモルホン

HCl 8mg製剤－アクリル系ポリマー被覆

1. 薬剤配合。水にヒドモルホン塩酸塩を溶解し、オパドライ(Opadry) Y-5-1442、ライトピンク（カラーコン製市販製品、ウエストポイント、PA、それはヒドロキシプロピルメチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、二酸化チタン、ポリエチレングリコール及びD&CレッドNo. 30アルミニウムレーキを含有）を添加し、そして約1時間攪拌することにより20%w/wの懸濁液を得ることにより、ヒドモルホンビーズを調製した。この懸濁液を次いでヌーパレイル(Nu-pareil) 18/20ビーズにウルスター(Wurster) インサートを用いて噴霧した。

【0077】2. 第1の上塗り。配合したヒドモルホンビーズに次いで5%w/w付着量のオパドライ(Opadry)・ライト・ピンクをウルスターインサートを用いて上塗りした。この上塗りには保護皮膜とした。

【0078】3. 遅延剤塗布。第1の上塗りをした後、ヒドモルホンビーズを、次いで、オイドラギットRS 30D及びオイドラギットRL 30Dを、RSとRLの比が90:10の遅延剤塗布混合物として5重量%の付着量となるように塗布した。オイドラギット懸濁液にはクエン酸トリエチル（可塑剤）及びタルク（粘着防止剤）を添加した。塗布用懸濁液の塗布にはウルスターインサートを用いた。

17

た後、ヒドロモルホンビーズは、オパドライ・ライト・ピンクで5%重量の付着量となるようにウルスターインサートを用いて上塗りした。この上塗りもまた保護皮膜とした。

【0080】5. 硬化。最終上塗りの完了後、ヒドロモルホンビーズを45℃のオープン中で2日間硬化させ *

| 処理工程 | 成分 | % | mg/単位 |
|--------|--------------|-------|-------|
| 薬剤配合 | ヒドロモルホン塩酸塩 | 8.2 | 8.0 |
| | ヌーパレイル18/20 | 73.3 | 74.0 |
| | オパドライLtピンク | 2.1 | 2.0 |
| 第1の上塗り | オパドライLtピンク | 4.4 | 4.2 |
| 遅延剤塗布 | オイドラギットRS30D | | |
| | (乾燥重量) | 4.0 | 3.8 |
| | オイドラギットRL30D | | |
| | (乾燥重量) | 0.4 | 0.4 |
| | クエン酸トリエチル | 0.8 | 0.8 |
| 第2の上塗り | タルク | 1.8 | 1.7 |
| | オパドライLtピンク | 5.0 | 4.8 |
| 合 計 | | 100.0 | 99.7 |

【0082】溶解度試験を実施例1のオイドラギットを被覆したヒドロモルホンビーズについて、作製時及び28日後に行った。結果を下記表2に示す。

| 時間 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | 8時間 | 12時間 | 18時間 | 24時間 |
|--------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| 初期(%) | 17.2 | 48.4 | 77.4 | 93.3 | 97.2 | 98.8 | 98.8 |
| 28日(%) | 16.8 | 50.6 | 79.7 | 95.2 | 99.0 | 101.9 | 102.7 |

【0084】上記表2に記載したオイドラギットを被覆したヒドロモルホンビーズの安定性の試験は、初期の溶解度が、試料を37℃/80%相対湿度(RH)の条件下に置いた後の溶解度と同等であることを示している。

【0085】実施例2～4

放出制御ヒドロモルホン

HCl 8mg製剤-エチルセルローズ被覆

実施例2～4を以下のように調製した。

【0086】1. 薬剤配合。水にヒドロモルホン塩酸塩を溶解し、オパドライ(Opadry)Y-5-1442、ライトピンク(カラーコン製市販製品、ウエストポイント、PA、それはヒドロキシプロピルメチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、二酸化チタン、ポリエチ

18

*た。硬化ビーズは次いでゼラチンカプセル中に、8mgのヒドロモルホン強度で充填した。実施例1のビーズのすべての組成を以下の表1に示す。

【0081】

【表1】

※【0083】

【表2】

レングリコール及びD&CレッドNo. 30アルミニウムレーキを含有)を添加し、そして約1時間攪拌することにより20%w/wの懸濁液を得ることにより、ヒドロモルホンビーズを調製した。この懸濁液を次いでヌーパレイル(Nu-pareil)18/20メッシュのビーズにウルスターインサートを用いて噴霧した。

【0087】2. 第1の上塗り。配合したヒドロモルホンビーズに次いで5%w/w付着量のオパドライ(Opadry)・ライト・ピンクをウルスターインサートを用いて上塗りした。この上塗りは保護被覆とし、速放性ヒドロモルホンビーズとした。以下の表3参照。

【0088】

【表3】

速放性ビーズ

| <u>処理工程</u> | <u>成分</u> | <u>%</u> | <u>mg/単位</u> |
|-------------|-------------|----------|--------------|
| 薬剤配合 | ヒドロモルホン塩酸塩 | 8.7 | 8.0 |
| | ヌ-パレイル18/20 | 83.9 | 74.0 |
| | オパドライLtピンク | 2.4 | 2.0 |
| 第1の上塗り | オパドライLtピンク | 5.0 | 4.2 |
| 合 計 | | 100.0 | 88.2 |

【0089】3. 遅延剤塗布。第1の上塗りをした後、ヒドロモルホンビーズを、次いで、アクアコートECD30及びクエン酸トリエチル（可塑剤）を（アクアコートの乾燥重量に対し）5%、10%及び15%（実施例4）の付着重量で、遅延剤皮膜として塗布した。この塗布用懸濁液の塗布にはウルスターインサートを使用した。

【0090】4. 硬化。遅延剤塗布の完了後、ビーズを、約85%の相対湿度レベルを保つように、水を入れ、約20℃のオーブン中に入れた。3種類の全てのバッチを72時間硬化させた。

* 【0091】5. 第2の上塗り。硬化したビーズを湿気のあるオーブンから出し、次いで、流動床乾燥器で約1時間乾燥した。乾燥した硬化ビーズは次いで、ウルスターインサートを用いてオパドライ・ライトピンクを5%w/w付着量となるよう上塗りした。この上塗りを保護被覆とした。5%、10%、及び15%のアクアコート被覆を有するビーズの最終配合は、以下の表4、表5及び表6にそれぞれ記載した。

【0092】

【表4】

5%アクアコート被覆のビーズ

| <u>処理工程</u> | <u>成分</u> | <u>%</u> | <u>mg/単位</u> |
|-------------|-------------|----------|--------------|
| 薬剤配合 | ヒドロモルホン塩酸塩 | 8.2 | 8.0 |
| | ヌ-パレイル18/20 | 74.8 | 74.0 |
| | オパドライLtピンク | 2.1 | 2.0 |
| 第1の上塗り | オパドライLtピンク | 4.5 | 4.2 |
| 遅延剤塗布 | アクアコートECD30 | | |
| | （乾燥重量） | 4.5 | 4.2 |
| | クエン酸トリエチル | 0.9 | 0.8 |
| 第2の上塗り | オパドライLtピンク | 5.0 | 4.7 |
| 合 計 | | 100.0 | 97.9 |

【0093】

40 【表5】

10%アクアコート被覆のビーズ

| <u>処理工程</u> | <u>成分</u> | <u>%</u> | <u>mg/単位</u> |
|-------------|-------------|----------|--------------|
| 薬剤配合 | ヒドロモルホン塩酸塩 | 8.0 | 8.0 |
| | ヌ-パレイル18/20 | 70.5 | 74.0 |
| | オパドライLtピンク | 2.0 | 2.0 |
| 第1の上塗り | オパドライLtピンク | 4.2 | 4.2 |
| 遅延剤塗布 | アクアコートECD30 | | |
| | (乾燥重量) | 8.5 | 8.4 |
| | クエン酸トリエチル | 1.7 | 1.7 |
| 第2の上塗り | オパドライLtピンク | 5.1 | 5.0 |
| 合 計 | | 100.0 | 103.3 |

【0094】

* * 【表6】
15%アクアコート被覆のビーズ

| <u>処理工程</u> | <u>成分</u> | <u>%</u> | <u>mg/単位</u> |
|-------------|-------------|----------|--------------|
| 薬剤配合 | ヒドロモルホン塩酸塩 | 7.8 | 8.0 |
| | ヌ-パレイル18/20 | 66.8 | 74.0 |
| | オパドライLtピンク | 1.9 | 2.0 |
| 第1の上塗り | オパドライLtピンク | 4.0 | 4.2 |
| 遅延剤塗布 | アクアコートECD30 | | |
| | (乾燥重量) | 12.1 | 12.6 |
| | クエン酸トリエチル | 2.4 | 2.5 |
| 第2の上塗り | オパドライLtピンク | 5.0 | 5.2 |
| 合 計 | | 100.0 | 108.5 |

【0095】7. 封止。ヒドロモルホンビーズを、次いで、硬質ゼラチンカプセルの中に、以下の組み合わせを用いて、カプセル当たりのヒドロモルホン塩酸塩の量が8mgとなるように充填した。

【0096】実施例2：全てのビーズが5%のアクアコート被覆のものである。

【0097】実施例3：75%のビーズが10%のアクアコート被覆であり、25%が速放性ビーズである。 ※

実施例2の溶解

※【0098】実施例4：75%のビーズが15%のアクアコート被覆であり、25%が速放性ビーズである。

【0099】溶解度試験を実施例2～4のアクアコートを被覆したヒドロモルホンビーズについて、共に作製時及び28日後に行った。結果を下記表7～表9に示す。

【0100】

【表7】

| <u>時間</u> | <u>1時間</u> | <u>2時間</u> | <u>4時間</u> | <u>8時間</u> | <u>12時間</u> | <u>18時間</u> | <u>24時間</u> |
|-----------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 初期 (%) | 33.8 | 54.6 | 71.2 | 85.7 | 92.9 | 97.3 | 99.9 |
| 28日 (%) | 34.0 | 53.1 | 70.8 | 86.1 | 93.1 | 98.2 | 100.7 |

実施例 3 の溶解

| 時間 | 1 時間 | 2 時間 | 4 時間 | 8 時間 | 12 時間 | 18 時間 | 24 時間 |
|----------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
| 初期 (%) | 31.6 | 43.4 | 59.2 | 72.3 | 79.2 | 85.7 | 90.3 |
| 28 日 (%) | 32.3 | 43.7 | 59.2 | 72.6 | 80.7 | 86.8 | 91.5 |

【0102】

* * 【表 9】

実施例 4 の溶解

| 時間 | 1 時間 | 2 時間 | 4 時間 | 8 時間 | 12 時間 | 18 時間 | 24 時間 |
|----------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
| 初期 (%) | 29.3 | 37.2 | 52.1 | 66.4 | 73.9 | 80.4 | 85.4 |
| 28 日 (%) | 31.1 | 37.0 | 51.4 | 66.0 | 73.7 | 81.3 | 86.2 |

【0103】実施例 2～4 の上記したアクアコートを被覆したヒドロモルホンビーズの安定性の試験は、初期の溶解度が、試料を 37℃/80% 相対湿度の条件下に置いた後の溶解度と同等であることを示している。

【0104】実施例 5～8

実施例 5～8 において、12 人の患者に対し、単一の投与量で 6 種の無作為化した混合試験（1 週ウォッシュアウト）を行い、速放性製剤の同一投与量で得られた結果と比較した。血液試料は、血漿レベルを定量するために、投与後、初期、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、18、24、30、36 及び 48 時間で採取した。比較例 A は、8mg/g のヒドロモルホン速放性製剤（ノール社 (Knoll) から市販されているジラウジッド (Dilaudid) (商品名) 4mg の錠剤を 2 錠）である。実施例 5 は実施例 1 の封止ヒドロモルホンビーズ 8mg 量のものである。実施例 6 は実施例 2 の封止ヒドロモルホンビー※30

※ズ 8mg 量のものである。実施例 7 は実施例 3 の封止ヒドロモルホンビーズ 8mg 量のものである。実施例 8 は実施例 4 の封止ヒドロモルホンビーズ 8mg 量のものである。

【0105】比較例 A について得られた結果を図 1 に示す。実施例 5 について得られた結果を図 2 に示す。実施例 6 について得られた結果を図 3 に示す。実施例 7 について得られた結果を図 4 に示す。実施例 8 について得られた結果を図 5 に示す。図 6 は実施例 5 の血漿レベルを比較例 A に対してプロットしたものである。実施例 5～8 についての結果は、更に、以下の表 10 及び表 11 に記載し、曲線下の面積 (AUC; Area under the curve の略) (生物学的有用性)、最大血漿濃度 (C_{max})、及び最大血漿濃度に到達するまでの時間 (T_{max}) についてのデータを提供する。

【0106】

【表 10】

| 生成物 | AUC | C_{max} | T_{max} |
|------------|-------|-----------|-----------|
| 比較例 A | | | |
| ジラウジッド 2 錠 | 12427 | 3013 | 1.10 |
| 実施例 6 | 6718 | 1070 | 2.58 |
| 実施例 7 | 9933 | 1265 | 2.39 |
| 実施例 8 | 8695 | 1138 | 0.88 |

【0107】

40 【表 11】

| ²⁵ 生成物 | AUC | C _{max} | T _{max} | ²⁶ PW@HH* |
|----------------------|--------|------------------|------------------|-------------------------|
| ジラウジッド 2錠 | 12427± | 3013± | 1.10± | 1.67± |
| 4mg錠剤 | 1792 | 539 | 0.14 | 0.22 |
| 実施例 5 | 13707± | 1211± | 4.42± | 7.79± |
| | 1381 | 153 | 0.38 | 1.96 |
| 実施例 5 | 110% | 40% | 402 % | 446 % |

*PW@HH ; 半値高における最大幅 (peak width at half height)

【0108】実施例 7 に関して、それは 88% の生物学的有用性 (AUC) (それは米国食料医薬局のような取締機関に許容され得る) であり; 実施例 7 は C_{max} が比較例 A と比べて約 1/2 に減少しており、そして t_{max} の 2.39 時間は比較例 A の t_{max} 1.1 時間と比較して同様であるということが結論される。

【0109】ジラウジッドは約 6 時間有効であることが知られている。図 1 から確認されるように、6 時間目での 8mg ジラウジッドの血中レベルは、約 300 pg/ml のヒドロモルホンであった。それ故、約 300 pg/ml の循環濃度は、血漿中で有効な鎮痛効果濃度である。

【0110】これに対し、実施例 5 で得られた結果は、投与後 12 時間目で、ヒドロモルホンの血中レベルが 500 pg/ml ヒドロモルホンを超えており、投与後 24 時間目において血漿レベルが 300 pg/ml をかなり超えていることを示している。それ故、この生成物は、1 日 1 回の投与に適していると考えられ、オピオイドの節約製剤であると考えられる。

【0111】実施例 7 は、一方において、投与後 12 時間目で 300 pg/ml を超えるレベルを与えており、投与後 24 時間目で約 250 pg/ml のレベルを与えている。しかしながら、実施例 7 において投与したヒドロモルホンの投与量は、24 時間毎に 8mg のみである。これに対し、速放性製剤を用いて鎮痛効果を維持するためには、同じ時間維持するために必要な総投与量は 16mg (6 時間毎に 4mg) である。図 4 から、もし実施例 7 のカプセルを 2 錠投与した場合には、最少又は谷の濃度は、24 時間の間を通して 300 pg/ml を超えるであろうことは明らかである。実施例 7 の 2 カプセルは、24 時間を通

して速放性製剤と同一の投与量である。しかしながら、最終製剤に含まれるビーズの量は、24 時間の投与量を有する最終製剤を与えるように調製され、これは、同じ期間に使用される速放性製剤よりも実質的に少ない。実施例 7 は、それ故、オピオイド節約製剤であると考えられる。それ故、この生成物は、1 日 1 回投与に適していると考えられる。

【0112】実施例 9~10

実施例 9~10 において、10 人の対象に対し、単一の投与量で 4 種の無作為化した混合試験を行った。実施例 9 は、実施例 5 のヒドロモルホンビーズ 8mg-絶食で試験し、実施例 10 は、実施例 5 のヒドロモルホンビーズ 8mg-一食餌で試験した。比較例 B において、8mg の速放性ヒドロモルホン (ジラウジッド (Dilaudid) 4mg 錠剤を 2 錠) を絶食した者に投与した。比較例 C において、8mg の速放性ヒドロモルホン (ジラウジッド (Dilaudid) 4mg 錠剤を 2 錠) を食事を与えた者に投与した。

【0113】比較例 B 及び C の血漿レベルを図 7 に記載し、実施例 9 及び 10 の血漿レベルは図 8 に記載した。実施例 9~10 及び比較例 B 及び C の結果は更に表 12 に記載した。これは、曲線下の面積 (AUC ; Area under the curve の略) 及び速放性のものと比較した吸収百分率 %IR ; %初期放出 (immediate release) の略 (生物学的有用性)、最大血漿濃度 (C_{max})、及び最大血漿濃度に到達するまでの時間 (T_{max}) についてのデータを提供する。

【0114】

【表 12】

| グループ ²⁷ | AUC | % I R * | T _{max} | C _{max} ²⁸ |
|--------------------|-------|---------|------------------|--------------------------------|
| 実施例9 | 21059 | 101 | 4.9 | 1259 |
| 実施例10 | 25833 | 106 | 4.6 | 1721 |
| 比較例B | 20903 | 100 | 0.85 | 3816 |
| 比較例C | 24460 | 100 | 1.15 | 3766 |

* I R ; 初期放出 (immediate release)

【0115】実施例9～10及び比較例B及びCにより得られる結果から確認できるように、速放性錠剤及び実施例9及び10の放出制御ビーズの両者共、食物の影響は殆んどなく、実施例9及び10の放出制御ビーズの生物学的有用性が若干増大している。血漿レベルからは、本発明の製造物が1日1回及び1日2回の投与に適していることが、再度確認された。24時間内に、この放出制御生成物は600pg/mlに近い血漿レベルを与え、12時間では700pg/mlを超える血漿レベルを与えた。

【0116】実施例11～12

実施例11～12において、定常状態で3種の混合試験を4日間行った。比較例Dにおいては、対象に6時間毎に速放性ヒドロモルホン（ジラウジッド4mg錠剤を2錠）8mgを投与した。実施例11では、実施例5のヒドロモルホンビーズ8mgを12時間毎に投与した。実施例*

*12では、実施例5のヒドロモルホンビーズ8mgを24時間毎に投与した。4日目に血液試料を採取した。

【0117】比較例Dの血漿レベルに対する実施例11及び12の血漿レベルを図9に記載した。比較例Dの谷のレベルに対する実施例11及び12の血漿レベルを図10に記載した（実施例12の値は図10において2倍した）。実施例11～12及び比較例Dについての結果を更に第13表に記載した。それは、曲線下の面積（AUC）及び速放性のものと比較した吸収百分率（生物学的有用性）、最大血漿濃度（C_{max}）、及び最大血漿濃度に到達するまでの時間（T_{max}）についてのデータを提供する。

【0118】

【表13】

| グループ | AUC | AUC* | T _{max} | C _{max} | C _{max} * |
|-------|-------|-------|------------------|------------------|--------------------|
| 実施例11 | 62223 | 27595 | 5.5 | 3475 | 2232 |
| 実施例12 | 39233 | 28879 | 4.8 | 2730 | 2189 |
| 比較例D | 47835 | 22236 | 1.0 | 3124 | 2163 |

* AUC* = Q12Hは各12時間毎の0～12時間、Q24Hは各24時間毎の0～24時間、

そしてQ6Hは各6時間毎の0～6時間。

* C_{max}* = C_{max} - 直後の値

【0119】生物学的活性についての指標としての曲線の下での面積（AUC）について、表13に示されたデータから、比較例D及び実施例11及び12は全て、投与間隔を超えて増加した、ほぼ等価のAUCを有しており、全ての投与方法が生物学的に有用であることを示していることが確認できる。

【0120】更に、この研究において、24時間毎に8mg投与しただけの実施例12は、この製剤が、ビーズの量を2倍にして、速放性製剤（6時間毎に4mg）により投与されるヒドロモルホンと同量である、16mgの投与量と同等であることが確認された。

【0121】実施例12について、図10に示した最少又は谷の濃度は、この生成物が4mgの速放性製剤（6時間毎に4mg）と同等であろうし、それ故、これは優れた1日1回の生成物を与えるであろうことを示している。

【0122】実施例13

放出制御硫酸モルヒネ

30mg製剤—アクリルポリマー被覆

実施例13は実施例1と同様の方法で調製した。実施例13のビーズの完全な配合は、下記表14に記載する。

【0123】

【表14】

薬 剤 配 合

| <u>成分</u> | <u>Ant/単位</u> |
|--------------------|---------------|
| 硫酸モルヒネ粉末 | 30.0mg |
| 含水乳酸微粉末 | 42.5mg |
| ポビドン | 2.5mg |
| ヌ-パレイルPG18/20 | 125.0mg |
| 精製水 | q s |
| オパドライ・レッドYS-1-1841 | 10.5mg |
| 精製水 | q s |

遅延剤被覆

| | |
|--------------|--------|
| オイドラギットRS30D | 10.3mg |
| オイドラギットRL30D | 0.2mg |
| クエン酸トリエチル | 2.1mg |
| タルク | 4.2mg |
| 精製水 | q s |

第2の上塗り

| | |
|-------------------|---------|
| オパドライレッドYS-1-1841 | 12.0mg |
| 精製水 | q s |
| 合 計 | 239.3mg |

【0124】オイドラギットRS30DのオイドラギットRL30Dの比は98:2である。最終上塗りの完了後、モルヒネビーズを45℃のオープンで2日間硬化した。この硬化ビーズを、次いで、ゼラチンカプセルに30mgの強度で充填した。

貯蔵条件

試験時間

*【0125】溶解度試験を実施例13のオイドラギットを被覆したモルヒネビーズについて、作製時1か月及び3か月後に行った。結果を下記表15に示す。

【0126】

* 【表15】
溶 解 度

(溶解した%) 時間 (時間)

| | <u>1</u> | <u>2</u> | <u>4</u> | <u>8</u> | <u>12</u> |
|--------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 初期 | 2.6 | 24.7 | 60.5 | 89.4 | 98.8 |
| 1か月40℃/75%RH | 5.8 | 27.3 | 62.0 | 89.8 | 99.1 |
| 3か月40℃/75%RH | 6.8 | 26.5 | 65.3 | 87.6 | 95.1 |

【0127】表15に記載した溶解度は、実施例13のビーズが安定であることを示している。

【0128】二重盲検で単一投与量の混合試験を、次いで、12人の対象に対し、実施例13の投与製剤に関して、標準剤(比較例E)と比較して行った。比較例Eは

ン(商品名)、ブルデュー・フレデリック社製)を投与した。結果を図11に示す。ここで、実施例13の投与量の2倍の血漿レベルを比較例Eで得られた血漿レベルに対してプロットした。

【0129】上記の実施例は、本発明の好ましい態様である。

も、当業者には自明であろうし、付加した請求の範囲内にあることが予期されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 2錠のジラウジッド 4mg の錠剤を投与した場合に得られる血漿レベルを図表で示すものである。

【図 2】 実施例 5 において得られた血漿レベルを図表で示すものである。

【図 3】 実施例 6 において得られた血漿レベルを図表で示すものである。

【図 4】 実施例 7 において得られた血漿レベルを図表で示すものである。

【図 5】 実施例 8 において得られた血漿レベルを図表で示すものである。

【図 6】 実施例 5 において得られた血漿レベルを比較例 A において得られた結果に対してプロットした図表を示*

* すものである。

【図 7】 比較例 B 及び C において得られた血漿レベルを図表で示すものである。

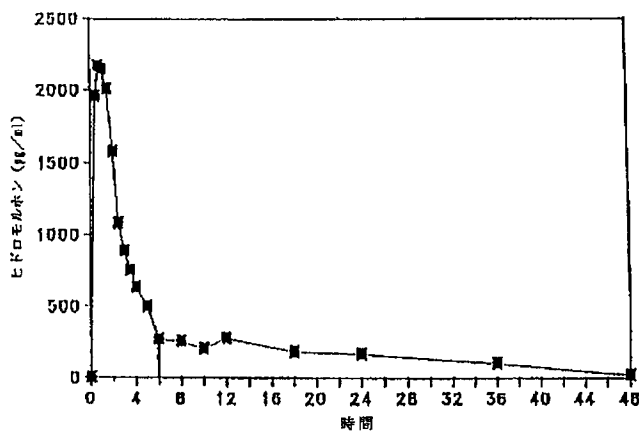
【図 8】 実施例 9 及び 10 において得られた血漿レベルを図表で示すものである。

【図 9】 実施例 11 及び 12 において得られた血漿レベルを比較例 D において得られた結果に対してプロットした図表を示すものである。

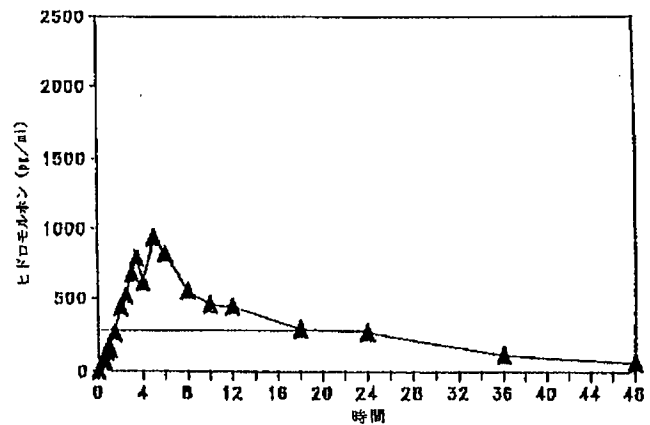
【図 10】 実施例 11 及び 12 において得られた血漿レベルを比較例 E の谷のレベルに対してプロットした図表で示すものである。

【図 11】 実施例 13 において得られた血漿レベルを比較例 E において得られた結果に対してプロットした図表を示すものである。

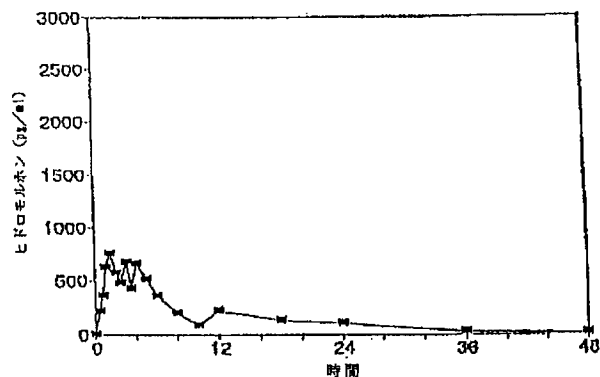
【図 1】



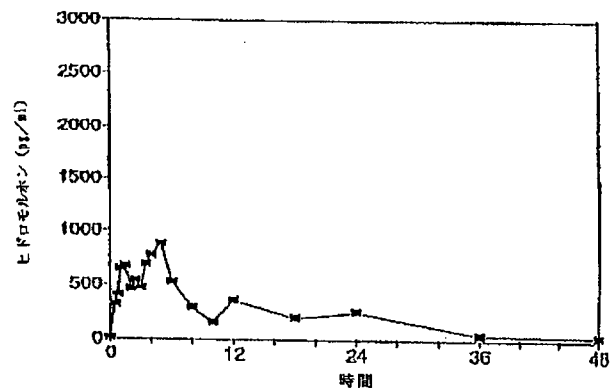
【図 2】



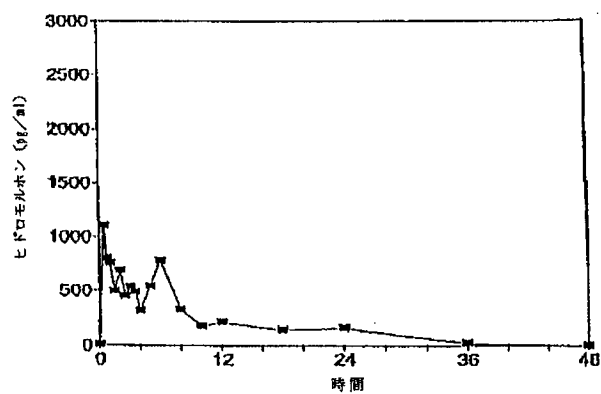
【図 3】



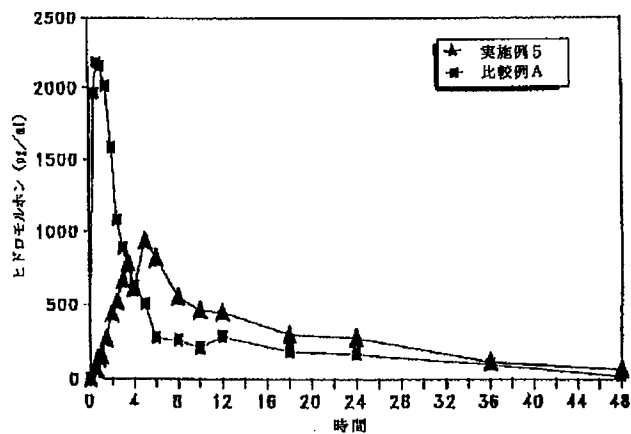
【図 4】



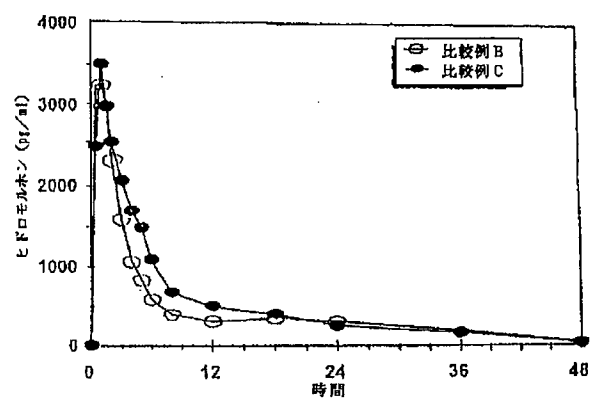
【図5】



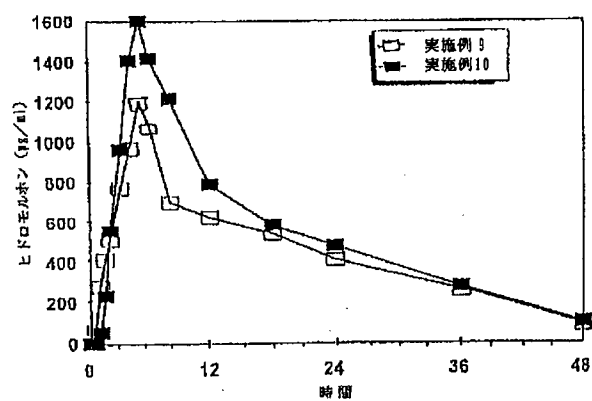
【図6】



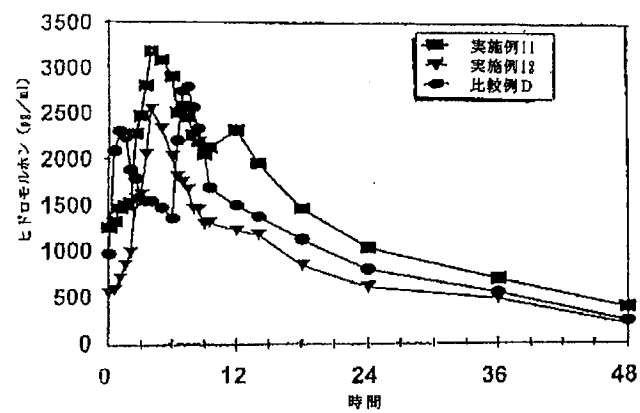
【図7】



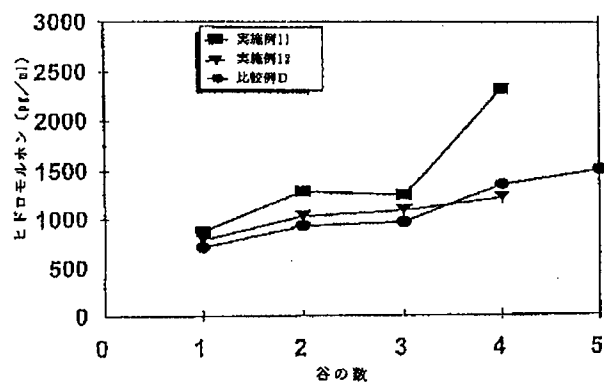
【図8】



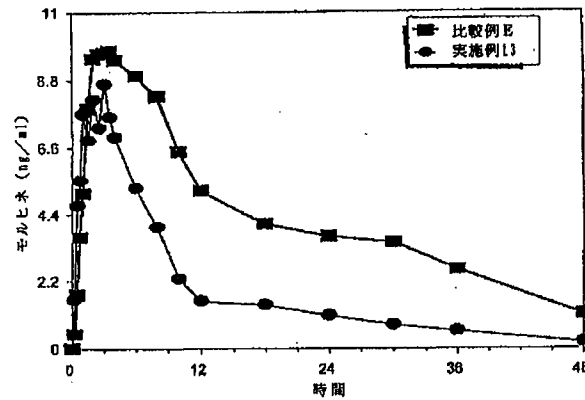
【図9】



【図10】



【図 11】



【手続補正書】

【提出日】平成 6 年 9 月 29 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正内容】

【0035】本発明の他の好ましい実施態様において、放出制御型被覆剤から成る疎水性ポリマーは薬学的に許容可能なアクリル酸ポリマーであり、これに限定されないが、アクリル酸及びメタクリル酸の共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸エトキシエチル共重合体、メタクリル酸シアノエチル共重合体、メタクリル酸アミノアルキル共重合体、ポリ（アクリル酸）、ポ

*リ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリル酸エステル、ポリアクリルアミド、メタクリル酸アミノアルキル共重合体、ポリ（無水メタクリル酸）及びメタクリル酸グリシジル共重合体等が挙げられる。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0118

【補正方法】変更

【補正内容】

【0118】

【表 13】

| グループ | AUC | AUC* | T _{max} | C _{max} | C _{max} * |
|-------|-------|-------|------------------|------------------|--------------------|
| 実施例11 | 62223 | 27595 | 5.5 | 3475 | 2232 |
| 実施例12 | 39233 | 28879 | 4.8 | 2730 | 2189 |
| 比較例D | 47835 | 22236 | 1.0 | 3124 | 2163 |

* AUC * = Q12H は各 12 時間毎の 0~12 時間 (実施例 11)、Q24H は各 24 時間毎の 0~24 時間 (実施例 12)、そして Q6H は各 6 時間毎の 0~6 時間 (比較例 D)。

* C_{max} * = C_{max} - 直後の値

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A 6 1 K 47/42 47/44 | D D | | | |
| (72) 発明者 ポール ゴールデンハイム アメリカ合衆国, 06897 コネチカット州, ウイルトン, ボールド ヒル プレイス 4 | | | (72) 発明者 ベンジャミン オシュラック アメリカ合衆国, 10028 ニューヨーク州, ニューヨーク, イースト 84 ス ストリー ト 351 | |
| (72) 発明者 ロバート カイコ アメリカ合衆国, 06883 コネチカット州, ウエストン, ノーフィールド ウッズ ロ ード 10 | | | (72) 発明者 マーク チェイシン アメリカ合衆国, 07726 ニュージャージ ー州, マナラパン, ウエインコート 3 (72) 発明者 フランク ペディ アメリカ合衆国, 10598 ニューヨーク州, ヨークタウン ハイツ, ハイヤット スト リート 2773 | |